

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報 (A)

昭61-502821

⑬ 公表 昭和61年(1986)12月4日

⑭ Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	審査請求 未請求	予備審査請求 未請求	部門 (区分) 3 (2)
A 61 K 45/06	ABY	7252-4C			
31/275	ABS	7330-4C			
31/495	ADD	7252-4C			
37/04	ABN	7138-4C※			

(全 8 頁)

⑮ 発明の名称 薬物キットまたは薬物組成物

⑯ 特 願 昭60-503411

⑰ 翻訳文提出日 昭61(1986)3月28日

⑱ 出 願 昭60(1985)7月30日

⑲ 国際出願 PCT/SE85/00296

⑳ 国際公開番号 WO86/00812

㉑ 国際公開日 昭61(1986)2月13日

優先権主張 ㉒ 1984年7月30日 ㉓ スウェーデン (SE) ㉔ 8403912-2

㉕ 発 明 者 アルフォルス、カール・エリー スウェーデン国エス-75245ウブサラ、スクーグスミルスグエイエ
ク ン5

㉖ 発 明 者 イエルディン、ベングト スウェーデン国エス-75246ウブサラ、ビョルクハーグスグエイエ
ン27ベ-

㉗ 出 願 人 ファーマシア・アクチエボラー スウェーデン国エス-754 50 ウブサラ、ラブスガタン 7
グ

㉘ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名

㉙ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), DK, FI, FR(広域特許), GB
(広域特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), NO, SE(広域特許), US

最終頁に続く

請 求 の 範 囲

1. a) 少くとも1種の血漿量増補剤;
b) 少くとも1種の、低分子で生理学的に許容しうるヒドロキシル・ラジカル捕獲剤;
c) 少くとも1種の生理学的に許容しうる水溶性マグネシウム塩; および
d) 少くとも1種の、カルシウム遮断剤としての有機化合物

を、それ自体で、または1または2以上の組合せで組体に溶解した状態で含むことを特徴とする、虚血性細胞傷害の予防および治療に用いるための薬物キットまたは薬物組成物。

2. 血漿量増補剤が血漿アルブミンであるかまたは、デキストラン、デンプン誘導体またはゼラチン誘導体に基づく、特許請求の範囲第1項記載の薬物キットまたは組成物。

3. ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤が生理学的に許容しうる糖アルコール、モノサツカライド、オリゴサツカライド、メルカプト誘含有アミノ酸、メチオニンおよびヒスチジンよりなる群からの1またはそれ以上の物質よりなる、特許請求の範囲第1項または第2項記載の薬物キットまたは組成物。

4. マグネシウム塩が硫酸マグネシウムまたは塩化マグネシウムである特許請求の範囲第1～3項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。

5. カルシウム遮断剤がリドフラジンである特許請求の範囲第1～4項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。

6. 利尿剤および/または抗浮腫物質をも含有する特許請求の範囲第1～5項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。

7. 利尿剤がマンニトールおよび/またはソルビトールである特許請求の範囲第6項記載の薬物キットまたは組成物。

8. 抗浮腫物質がマンニトールである特許請求の範囲第6項記載の薬物キットまたは組成物。

9. キサンチン・オキシダーゼ阻害剤および/またはスーパーオキシド・ラジカル捕獲剤および/または過酸化水素失活剤および/または鉄結合物質をも含む特許請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。

10. 生理学的に許容しうる緩衝系をも含む特許請求の範囲第1～9項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。

11. a) 少くとも1種の血漿量増補剤;
b) 少くとも1種の、低分子で生理学的に許容しうるヒドロキシル・ラジカル捕獲剤;
c) 少くとも1種の、生理学的に許容しうる水溶性マグネシウム塩; および
d) 少くとも1種の、カルシウム遮断剤としての有

炭化合物

を、それ自体で、または1または2以上の組合せで担体に溶解することを特徴とする、虚血性細胞傷害の予防および治療に用いるための薬物キットまたは薬物組成物の製造方法。

薬物キットまたは薬物組成物

本発明は虚血性細胞傷害の予防および治療に用いるための薬物キットまたは薬物組成物に関する。

血液の循環が衰弱しそして虚血が末梢体内臓器、特に脳内で起ると、多くの病理生理学的な変化が起こる。現在の臨床実務では、はつきりとした病理生理学的変化、例えば血液量の変化、傷害のある心機能、中枢性症などを治療できるにすぎない。このような場合に、各変化は個別に治療されており、また一般的に、臓器の人工蘇生のための今日の療法は主として血液循環の確立を指向しているといえることができる。

本発明は、不治の組織傷害は、体内臓器に対する血液循環を再確立する際に作られる望ましくない条件の結果として生じうるという考えに基づいている。

この考えの一端点によれば、細胞内へのおよび細胞からのカルシウムの輸送が極めて重要である。細胞内へのおよび細胞からのカルシウム輸送は通常、細胞外部のカルシウム濃度をその細胞内のカルシウム濃度よりも1000倍高く保ちながら行われる。虚血の結果エネルギーが欠乏すると、カルシウム勾配を維持することはできず、その結果カルシウムは細胞内に流入してくることになる。カルシウムは細胞中でミトコンドリアにより取り込まれ、

その結果エネルギー発生がひどく乱される。血液が再び流れ始めると、カルシウムは一段と大量に細胞内に入る一方、細胞からのカルシウム輸送は、細胞内のエネルギー蓄積がその高カルシウム含有量により阻害されるため損われる。このためミトコンドリアに対する負荷が著しく高まり、それが不治の細胞傷害および細胞死を招き得る。

この考えのもう一つの観点によれば、虚血期の間に、分解生成物例えばヒポキサンチンの集合が起こり、それらは、循環の再確立に関連して酸素が補給されると、恐らく O_2 -ラジカルを介してフリー・ヒドロキシル・ラジカルを二次生成物として生成する過程である種の酵素例えばキサンチン・オキシダーゼにより変化を受ける。組織をヒドロキシル・ラジカルから防御する酵素系はこの場合、ラジカルが形成される速度でラジカルを処理することができず、そのために例えば血管の損傷を招くことがある。

不治の組織傷害に関するこれらの考えに基づいて、今後、より良好な結果を与え、そして虚血性細胞傷害の危険のある人を簡便化された方法で治療することを可能にする薬物キットまたは薬物組成物が提供される。

本発明による薬物キットまたは薬物組成物の特徴は、それが、

- a) 少なくとも1種の血漿量増補剤(plasma volume expander) ;

- b) 少なくとも1種の低分子で生理学的に許容しうるヒドロキシル・ラジカル捕獲剤(スカベンジャー) ;
c) 少なくとも1種の生理学的に許容しうる水溶性マグネシウム塩 ; および
d) 少なくとも1種の、カルシウム遮断有機化合物

をそれ自体で、または1またはそれ以上の組合せで担体に溶解してなる点である。

以下本発明を、単一ユニット投与用薬物キットに言及しつづ説明するが、本発明は考え得る様々な原液にも関するものである。

使用される血漿量増補剤は、血漿容量の増補において自体知られている生理学的に許容しうる高分子物質であつてよい。これらの物質は、10,000ダルトンより大きく、例えば15,000ダルトンより大きく、そして好ましくは30,000ダルトンより大きく、そして400,000ダルトンより小さく、そして好ましくは300,000ダルトンより小さい平均分子量 M_w (重量平均値)を有している。選択される平均分子量 M_w が使用高分子物質に依存することはこの技術分野においてよく知られていることである。かかる血漿増補剤としては例えば血漿アルブミン、およびデキストラン、デンプン誘導体またはゼラチン誘導体に基づく物質が挙げられる。デキストラン製品は通常30,000~80,000ダルトンの範囲の平均分子量 M_w を有する。この目的にかなうデンプン誘導体としては例えば40,000~400,000ダルトンの範囲、例えば200,000

ダルトン台の平均分子量 \bar{M}_w を有するヒドロキシエチルデンプンが挙げられる。様々な平均分子量 \bar{M}_w を有する多くの様々なゼラチン誘導体もこの目的に用いられる(いく)つかの血漿量増補剤の総括は、例えばU.F. Gruber 著の「Blood Replacement」という本(Springer Verlag 社発行、フーベルリン・ハイデルベルク・ニューヨーク、1969年)にみられる)。これらの血漿量増補剤の中でも、デキストランに訴づくものが主として好ましい。

血漿量増補剤の、それが存在する溶液中の濃度は、所望により、キットに取り込まれた1またはそれ以上の溶液と混合された後、患者に注射される溶液の血漿量増補剤濃度が当該物質の使用上正常となるように選択される。本発明の血漿量増補剤溶液は通常、1~15g/100ml、例えば2~12g/100ml、例えば3~10g/100mlの濃度を有する。

本発明により用いることのできるヒドロキシル・ラジカル捕獲剤に共通に要求されることは、それらが生理学的に許容できそして10,000ダルトン以下、好ましくは1,000ダルトン以下の分子量を有することである。10,000ダルトンを超える分子量を有するヒドロキシル・ラジカル捕獲剤は吸して、効果が弱い。適切なヒドロキシル・ラジカル捕獲剤は生理学的なpHおよびイオン強度で水溶性である。それは通常、芳香族または脂肪族チオール(-SH)、アルコール性およびフェノール性ヒドロキシル(-OH)および含酸素構造例えば第1アミン(-NH₂)、

第2アミン(-NH-)およびイミン(-NH)から選択される官能構造を含んでいる。ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤は、有利には、生理学的に許容し得る糖アルコール、モノサツカライド、オリゴサツカライド、メルカプト含有アミノ酸およびメチオニンおよびヒスチジンよりなる群から選択される。糖アルコール群の中では、マンニトールが主として選択される。何故ならば、それは同時に利尿剤および抗浮腫剤として作用することができる。この文脈で重要な他の糖アルコールはソルビトールおよびキシリトールである。生理学的に許容し得るモノサツカライドとしては例えばグルコースおよびフラクトースが挙げられ、またオリゴサツカライドとしては例えばマルトオリゴサツカライドおよびイソマルトオリゴサツカライド(それらはそれぞれデンプンおよびデキストランの部分加水分解により得ることができる)、例えばマルトースが挙げられる。システインはメルカプト基を含有するアミノ酸の1例である。

使用されるヒドロキシル捕獲剤は、好ましくは、少くとも1種の糖アルコールと前述の少くとも1種のアミノ酸の組合せ、特に、マンニトールとL-メチオニンとの、あるいはマンニトール、L-メチオニンおよびヒスチジンの組合せである。

ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤の濃度は、当該物質および投与したい量によつて決定される。キットを用いる場合、その濃度は、常に、治療上有効な量を投与できる

ように十分高いものとしておく。すなわち、本発明の薬物キットまたは薬物組成物は1g~150gのヒドロキシル・ラジカル捕獲剤を含有し得る。メチオニンとヒスチジンの場合は、1~10gの範囲が特に適用でき、糖アルコールの場合は、5~150gの範囲が適用できる(治療1回あたりの計算)。

組成物中に存在するマグネシウム塩は、水溶性で薬学的に許容し得るマグネシウム塩群からの1種またはそれ以上の塩よりなる。このように企図されるマグネシウム塩としては、例えば硫酸マグネシウムおよび塩化マグネシウムが挙げられる。塩化マグネシウムは特に好ましい。水溶性マグネシウム塩は本発明組成物中に5~100ミリモルMg²⁺に相当する量で存在する(治療1回あたりの計算)。

カルシウム遮断剤として働く有機化合物は通常低分子量であり、2000ダルトン以下の分子量を有する。それらは、カルシウムイオンの細胞内への移動を妨げる能力によつて規定される。「Calcium Blockers」(S.P. Flaim ほか編; Urban and Schwarzenberg, ボルチモア・ミネソタ、1983年)参照。当該化合物は極めて異なる構造を有していてもよく、例えば、ニフェジピン(nifedipine)、ニモジピン(nimodipine)、ベラパミル(verapamil)、ジルチアゼム(diltiazem)、リドフラジン(lidoflazine)、フルナラジン(flunarazine)および類似の化合物を挙げることができる。本発明により用いられるカルシウム遮断

剤は水および/または脂肪に可溶であり得る。ベラパミル(5-[(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピルバレロニトリル)は水溶性カルシウム遮断剤の1例であり、一方、脂溶性カルシウム遮断剤の1例はリドフラジン(4-[4,4'-ビス-(4-フルオロフェニル)ブチル]-N-(2,6-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニアセトアミド)である。本発明により脂溶性カルシウム遮断剤を用いるときは、それは、血漿量増補剤とは別にした成分としてキットに含めるのが有利である。本発明の側面によれば、これによつて、薬物キットを用いるとき、リドフラジンを別個の注射として投与することが可能になる。本発明のこの態様においては、脂溶性カルシウム遮断剤を例えば次のものに溶解することができる:

1. その目的に対し生理学的に許容し得る量の、水とエタノールの混合物。カルシウム遮断剤がアミンの性質を有する場合は、溶解度を高めるためにその混合物を酸性化することができる。この点に関し、その混合物の酸性化を治療時に用いるべき残りのキット成分のpHおよび緩衝能に適合させることが重要である。その混合物は、酢酸、塩酸あるいはその他の生理学的に許容し得る酸で酸性化することが有利である。その混合物はグリセロールを含むこともできる。

1. 非経腸栄養目的に用いられる生理学的に許容しうる脂肪乳濁液(多くのかかる乳濁液が、特に、特許文献に

特表昭61-502821 (4)

記載されている：例えば米国特許第 4,168,308 号明細書参照）。

これに関連して使用できる製品はスエーデン、ストックホルムの Apotekaverucentralen Vitrum AB 社から、Intralipid® の名称で市販されている。この製品は、100 または 200 mg/ml の量の分別大豆油、12 mg/ml の量の分別卵-卵脂質（安定化剤として）、および 25 mg/ml の量のグリセロールを含有し残りは滅菌水である。

1. 非炭素化合物の生理学的に許容し得る乳濁液（それらは、それらの酸素ガスを溶解および輸送する能力の故に、非経腸的に投与される）。

キットに含まれるカルシウム遮断剤の量は物質毎に異なる。治療 1 回分として計算した場合、それは通常 1～300 mg の量で含まれる 1 リドフラジンについての特定の値は 10～200 mg である。

活性キット成分を溶解できる担体またはビイクルは、生理学的に許容でき、また水を含有する。それは、所望により、投与しようとするものの金体としての効果が生理学的に許容し得るような pH 値およびイオン強度に、生理学的に許容し得る緩衝物質で緩衝しておいてもよい。このことは、適当な緩衝系を選択する際に、キットに含まれるすべての成分または本発明組成物に注意が払われることを意味している。緩衝系としては例えばトロメタモール（trometamol）緩衝剤、カーボネート緩衝剤、ホスフェート緩衝剤、ヒステジン緩衝剤、アセテート緩衝剤

およびそれらの組合せが挙げられる。本発明によれば、緩衝系は、血漿量増補剤、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤、マグネシウム塩を含む溶液とは別の溶液として含めてもよい。別体の緩衝系は酸性症のあるときに使用される。それは、当該患者の血液を 7.0～8.0 の pH 値、好ましくは 7.4 の生理学的 pH 値に戻すことができる。その緩衝能は 25～300 ミリモル、好ましくは 50～200 ミリモルの領域で存在する。実際には、このことは別体の緩衝系は 7.0～10.0、好ましくは、7.4～9.2 の範囲の pH 値を有することを意味している。

本発明による薬物キットまたは組成物は好ましくは利尿剤、特に浸透圧利尿剤、および/または抗浮腫物質をも含んでいる。マンニトールは、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤である上に利尿剤および抗浮腫物質の両方の機能をも果たすことができるので、マンニトールは、本発明との関係において好ましい物質である。マンニトールに代えて、あるいはマンニトールと共に、ソルビトールまたはグリセロールを利尿剤として用いることができる。利尿、抗浮腫物質の使用量は、使用物質に依存し、従って広い範囲にわたって変えることができる。浸透圧利尿剤の場合、使用量は 5～150 g の範囲でよく、そうでなければ 0.1～200 mg である。抗浮腫物質の場合、相当する範囲は 5～150 g であつてよい。

本発明のキットまたは組成物中には、キサンテン・オキシダーゼ阻害剤例えばアロプリノール（選択されるも

のによつて 50 mg～5 g）、および/またはスーパーオキシド・ラジカル捕獲剤例えばスーパーオキシド・ゲイスマターゼ、および/または過酸化水素失活剤例えばカタラーゼ、および/または固体錯体中の鉄と結合する物質例えばデスフェリオキサミンまたはジエチレントリアミン-五酢酸またはエチレンジアミン-ジ（オーヒドロキシフェニル酢酸）またはフィチン酸錯体を含めることも有利であり得る。

利尿剤、抗浮腫物質およびキサンテン・オキシダーゼ阻害剤についての前掲の量は各治療時に適用される。

薬物キットまたは薬物組成物に含まれる活性成分は単一の溶液または複数の溶液として存在する。実際上の理由から、共通の溶液にそれらを入れることが指向されるとしても、それらを正確にどのように組み合わせるかは、特に、溶解度および安定性に基いて決定される。例えば、1 つの有利な態様によれば、血漿量増補剤、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤、マグネシウム塩およびカルシウム遮断剤は、可溶性状態で相互に、そしてまた投与される溶液の所望の pH 値と両立できるように選択される。残りの活性成分例えば抗浮腫物質、利尿剤、キサンテン・オキシダーゼ阻害剤、スーパーオキシド・ラジカル捕獲剤、過酸化水素失活剤および鉄結合物質にも同様の考えが及ぼされる。

これまでに行われた研究によれば、極めて好ましい態様は、血漿量増補剤、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤お

よびマグネシウム塩を含む溶液(A)；緩衝系を含む溶液(B)および脂溶性カルシウム遮断剤を含む溶液または分散液を有する。この態様では、残りの活性成分は、溶液 A、B または C のうちのひとつに入れられる。例えばキサンテン・オキシダーゼ阻害剤としてアロプリノールを選択する場合、それは、溶解度の理由から緩衝溶液 B に添加することができる。キットがかかる溶液を含まない場合には、別のキサンテン・オキシダーゼ阻害剤を選ぶ必要があり得る。

本発明の薬物キットに含まれる様々な溶液（また場合によつては、有機カルシウム遮断剤の分散液）は、それから適量の個々の溶液または分散液を各治療時に取る飲用貯蔵溶液の形態をとつてもよい。しかしながら、好ましくはそのキットは目的にかなつた投与量で構成し各投与量に治療上有効量の当該物質を含ませる。この後者の場合には、前述の溶液(A)は 100～1000 ml（通常 500 ml）のユニットにパックすることができ、溶液(B)は 10～100 ml（好ましくは 25～100 ml）のユニットにパックすることができ、また溶液または分散液(C)は、5～50 ml（好ましくは 10～30 ml）のユニットにパックすることができる。それらユニットはプラスチック小袋、ガラスまたはプラスチックビン、アンプル、シリンジなどに注入することができる。厳密な選択はケース毎に異なり、また特に実用上の考慮によつて決定される。例として、溶液 C は、アンプルまたは使い捨てシリンジに入れるの

が有利であるといえることができる。

活性成分が存在する濃度は相互の割合が前述の量的関係となるように選択される。前述の好ましい態様においては、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤およびマグネシウム塩の濃度は、溶液500mlあたりの前述の量に相当している。同じことがカルシウム遮断剤にも、それをこれら2物質と同じ溶液に取り込む場合には、あてはまる。それが別個の溶液中に存在する場合には、カルシウム遮断剤濃度は、就中溶解条件の故に前の場合よりも10～100倍高くなる可能性がある。

体重70kgの患者を基準に計算した場合、キット成分は通常、500～600mlの総溶液量で患者に投与される。

カルシウム遮断剤が別個のユニット(c)として含まれる本発明の薬物キットを用いる場合は、このユニットをまず患者に注射する。この注射は比較的迅速に行えるのが望ましい。例えば心搏動停止を伴うような代謝性酸血症が進行する場合には、溶液(ii)を用いて患者のpHを矯正する。溶液(ii)は使用する直前または使用するしばらく前に溶液(A)と混合してもよい。それで、その混合物、または溶液(A)および(ii)の各々を、患者に(ii)を注射した後でできるだけ早く、患者に投与される。代謝性酸血症が存在しない場合には、溶液(A)のみが投与される。

血漿量増補剤、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤、マグネシウム塩およびカルシウム遮断剤が、緩衝溶液(ii)とは別の共通溶液中に存在する本発明の薬物組成物を用いる

場合には、この共通溶液は別個に、または(ii)と混合して注射される。代謝性酸血症の場合には、溶液(ii)のみが用いられる。

本発明の薬物キットは主に救急の人工蘇生術に用いられ、例えば心搏動停止の場合、あるいはその他の血液循環が衰弱しそして脳が虚血状態に陥りやすい状態の場合に用いられる。この薬物キットはまた、中枢神経系の損傷を種類の傷害、脳出血、卒中発作、痙攣性下出血、あるいは血管を1時的に閉じる必要のある頭蓋内血管外科手術の場合に用いることもできる。この薬物キットはまた、その他の生体臓器例えば心臓、腎臓、腸および骨格筋などに対して、ショック、傷害、凍瘡および心発作に関連して、そしてまた外科手術例えば心臓手術、血管再構成および臓器移植などにも用いることができる。

この薬物キットはまた、例えば心臓麻痺や臓器移植などにおける生体臓器用の灌流溶液および保存溶液として用いることができる。

本発明はまた請求の範囲第11項に記載の特徴により特徴付けられる、薬物キットまたは薬物組成物の製造方法にも関する。

本発明はまた、前述の諸状態の治療方法にも関する。かかる治療において、キットの成分は前述の方法のうちの任意の方法で投与される。

以下本発明を、多くの実施例に言及しつつ説明する。
実施例 1

薬物キットの製造

溶液A

15gの約60000の平均分子量(\bar{M}_w)を有するデキストラン、4.0gの $MgCl_2$ (無水)、25gのマニトール、5gのL-メチオニンおよび5gのL-ヒスチジンを500mlの蒸留水に溶解した。得られた溶液を滅菌ろ過により滅菌し、そしてこれを500mlの滅菌プラスチック袋に注ぎ、それを次いで無菌条件下にシールした。

溶液B

150ミリモルの緩衝能を有する、9.2のpHを有し20gのトロピタモールを含有する通常の市販の緩衝溶液50mlをこの溶液に用いた(Addez® THAM, Pharmacia Infusion AB社、ウプサラ、スウェーデン)。

溶液C

80mgのリドフラジンを、1.0gのエタノール(99.5%)、0.1gの炭酸脂および1.5gのグリセロールに溶解し、そして蒸留水で10mlまで希釈した。その溶液を滅菌ろ過により滅菌し、そして無菌条件下に10mlアンブルに注いだ。

次にこれらの溶液A、BおよびCをユニットとして精製した。

実施例 2

薬理試験

正常血流の<5%の皮質血流、および正常血流の約30%の脳幹部血流を有する不完全脳虚血を与えるラットモ

デルで試験を行つた。これは、2つの頸動脈を圧搾すると同時に血圧を出血により50mmHgに下げることにより行われる。その方法は、Nordström C.H.およびSiesjö B.K.がStroke 9, 327～335(1978)に記載している。

体重300～400gで一晩絶食させたウィスタ系ラットを試験に用いた。それらラットを4g Fluothane®(ICI-Pharma AB社、ゴテンバーグ(Göteborg)、スウェーデン)、30%O₂/70%N₂Oで麻酔し、そして挿管してレスピレータに接続した。外頸静脈を露出させた。Celocurine(5mg/kg)を注射しそしてカテーテルを上大静脈に入れた。それぞれ血圧測定および注入のために、尾動脈および尾静脈にもカテーテルを入れた。EEO-電極を適用し、そして最後に、5mlの0.9%NaClを腹腔内投与しそして100IUヘパリンを静脈内投与した。Fluothane®を止めた後血中気体分、血液のpHおよび糖分量を少なくとも30分間測定した。7.35～7.40の範囲のpH、4.67～5.50kPaのpCO₂、および11.0～18.0kPaのpO₂、および3.0～8.0ミリモル/Lの範囲の血糖含量が得られるよう努めた。これらの基準が得られないときは、その動物は除外した。

虚血症を作り出すのに次の手順をとつた：

トリメタフアン-D-カンファースルホネートの滅菌水中の溶液

(15mg/ml, Arfoned®, Hoffmann-La Roche & Co AG社、バーゼル、スイス)を、平均血圧が80mmHgとなるまで

特表昭61-502821(6)

静脈内投与し、その後、各動物の2つの頸動脈を遮断し、そして平均血圧が50mmHgに達するまでそれら動物から上大静脈内のそれぞれのカテーテルを通して、血液を排出させた。

この時間中、BEOを連続記録し、等電BEOが得られる時に虚血期が開始されるものとした。10分間の虚血期経過後に、処理群に対しリドフラジン注入を開始した。1mlの生理食塩溶液中1.0mgという全投与量のうち、半分は虚血中に投与し、そして残りは5分間の再循環後に投与した。対照群には、相当する容量の生理食塩溶液を投与した。虚血期の最後の2分間の間に、3.5mgアルブミン、1.0mgマンニトール、2.5mL-Nメチルピペラジウム、9.2.2mM塩化マグネシウムおよび0.5Mトリス(Tris)(多はm/vで与えられている)を含む水性溶液の注入を開始し、そして再循環中の2分間にわたり続けた。全部で2mlを注射した。注入期間中血圧を監視し、そして必要に応じ、その動物から出血させるかまたはその中に血液を注入することにより調節した。ラットはレスピレータにつないだままとし、ラットが目覚め始めたら2分間100%酸素ガスを送気した後レスピレータを外した。気管チューブおよび酸素マスクは、安定した呼吸が認められるまで所定位置のままとした。

各群10匹の供試動物中、対照群の致死率は60%であつた。本発明の薬物キットによる処理群の相当する数値は20%であつた。平均動脈血圧、血中気体または血

糖に関しては、全く有意差は認められなかつた。血液のpHに関しては、虚血期後の血液pHの低下度は、本発明の薬物キットによる処理群の動物の方が、対照群の動物のそれよりも小さいことが観察された。このことは本発明の薬物キットの緩衝能によるものである。

手続補正書(方式)

昭和61年 9月11日

特許庁長官 黒田 明 雄 殿

1.事件の表示

PCT/SE 85/00296

2.発明の名称

薬物キットまたは薬物組成物

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 スウェーデン国エス-754 50 ウプサラ、ラプス
ガタン7

名称 ファーマシア・アクチエボラーグ

4.代理人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)
電話 (281) 2022

氏名 (9173) 高 木 千 雄 (外2名)

5.補正命令の日付

昭和61年 8月28日 (昭61.9.2)

6.補正の対象

特許法第184条の5第1項の規定による書面の
発明の名称の補および明細書の翻訳文

7.補正の内容

別紙のとおり下記の書面を提出します。

- 1) 発明の名称を正確に記載した特許法第184条の5第1項の規定による書面
- 2) タイプ印書により添付した明細書第1頁の翻訳文

以上

国際調査報告

PCT/SE85/00296

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (Inventor's classification, according to IPC Class. 43/00)		
A 61 K 45/06, 31/00, 33/06, 37/02 // A 01 H 1/02		
2. PUBLICATIONS		
IPC 2, 3, 6 A 61 K 31/00, /495, /715, 33/06, /16, 37/02, 45/06; A 01 H 1/02		
IPC 1 A 61 K 37/10		
SE, NO, DK, FI classes as above		
3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Character of Document	Relevant to Claim No.
Y, X	CH, AS, 624 579 (BEHRINGHEIMER AG) 14 August 1981, see especially the examples DE, 2607737 FR, 2317943 DE, 2532183 DE, 844206 LU, 75393 US, 4061537 GB, 1556199 JP, 520284U5 SE, 7608163	1-11
Y, X	EP, AL, 0 012 272 (DR FRANK KÖHLER CHEMIE KG) 25 June 1980, see inter alia the claims and page 3, lines 25-28 AT, 503 CH, 639270	1-11
Y, X	EP, AL, 0 054 633 (DR FRANK KÖHLER CHEMIE KG) 30 June 1982, see inter alia	1-11
4. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
5. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
6. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
7. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
8. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
9. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
10. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
11. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
12. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
13. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
14. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
15. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
16. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
17. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
18. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
19. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
20. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
21. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
22. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
23. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
24. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
25. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
26. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
27. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
28. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
29. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
30. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
31. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
32. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
33. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
34. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
35. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
36. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
37. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
38. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
39. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
40. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
41. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
42. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
43. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
44. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
45. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
46. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
47. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
48. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
49. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
50. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
51. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
52. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
53. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
54. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
55. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
56. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
57. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
58. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
59. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
60. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
61. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
62. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
63. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
64. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
65. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
66. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
67. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
68. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
69. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
70. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
71. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
72. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
73. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
74. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
75. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
76. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
77. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
78. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
79. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
80. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
81. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
82. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
83. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
84. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
85. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
86. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
87. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
88. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
89. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
90. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
91. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
92. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
93. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
94. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
95. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
96. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
97. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
98. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
99. STATEMENTS OF THE INVENTOR		
100. STATEMENTS OF THE INVENTOR		

L. 1

International Application No. PCT/SE85/00296

FURTHER INFORMATION CONTAINED FROM THE SECOND SHEET	
11	Fields searched (cont.) US CI 520, 150, 180, 250
12. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNRESEARCHABLE	
This International Search Report has been prepared by the International Searching Authority (ISA) in accordance with Article 17(2) of the Patent Cooperation Treaty (PCT) and the following observations are made:	
<input type="checkbox"/> Claim numbers because they relate to subject matter not required to be searched by the Authority, namely:	
<input type="checkbox"/> Claim numbers because they relate to a type of the international application that is not covered by the provisions of the PCT.	
<input type="checkbox"/> Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third paragraphs of Article 84 of the PCT.	
13. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application to be lacking unity of invention.	
<input type="checkbox"/> As no optional additional search fee was duly paid by the applicant, this International Search Report covers only the claims of the international application.	
<input type="checkbox"/> As only some of the claimed additional inventions have been duly paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims of the international application for which fees were paid, namely:	
<input type="checkbox"/> As no optional additional search fee was duly paid by the applicant, this International Search Report is restricted to the claims of the international application which are covered by the prior art.	
<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort involving an additional fee, the International Searching Authority did not find it necessary to pay an additional fee.	
<input type="checkbox"/> The optional search fee was not requested by the applicant's prior art.	
<input type="checkbox"/> The optional search fee was not requested by the applicant's prior art.	
<input type="checkbox"/> The optional search fee was not requested by the applicant's prior art.	

International Application No. PCT/SE85/00296

14. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category	Character of Document	Relevant to Claim No.
Y, X	the claims and page 7, line 14- page 8, line 9 US, 4415556 CA, 1170994 AT, 11736	1-11
Y, X	EP, AL, 0 085 033 (PHARMACIA AKTIEBOLAG) 3 August 1983, see especially page 3, lines 1-5, 22-29, and page 4, lines 13-27 DE, 83/02291 SE, 8200252 AU, 11058/83 EP, 0098557	1-11
A, Y	US, A, 4 407 801 (SCIENCE UNION ET CIE) 4 October 1983, see especially column 2, lines 36-40 DE, 590568 CA, 2064019 FR, 2490963 LU, 63654 DE, 3139605 AU, 75744/81 CA, 1169775 CH, 650675	1-11
P	NO, A, 04/03623 (H. BLOCH) 27 September 1984, see especially claims 9-11 and page 7, the second paragraph.	1-11
Y, X	E. Schröder et al., "Pharmazeutische Chemie", published 1982, by Georg Thieme Verlag (Stuttgart), see pages 660-661	1-11
Y, X	Federation Proceedings, Vol. 40, No. 14, issued December 1981 (Washington) S. P. Flais & A. Delis "Clinical use of calcium entry blockers", see pages 2077-2081, especially page 2077 (abstract) and page 2080, the second column ("Lidoflazine")	1-11
Y, X	Chemical Abstracts, Vol. 92 (1980), abstract No. 15670e, Surg. Forum 1979, 30, 435-7 (Eng.)	1-11

Form PCT/SE85/00296 (January 1985)

第1頁の続き

⑤Int.Cl.

繰別記号

序内整理番号

、A 61 K 45 06
33:06
31:715
31:195
31:045
37:12
31:455)

7252-4C
7252-4C
7330-4C
7330-4C
7138-4C
7252-4C